

Barbara Idzior-Waluś, Małgorzata Waluś-Miarka

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Stosowanie algorytmów w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy

Algorithms in the management of lipid disorders in diabetes

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy omówiono zasady postępowania w dyslipidemii u chorych na cukrzycę typu 2. Istotną rolę odgrywa obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy jednak dążyć do normalizacji całego profilu lipidowego. Modyfikacja stylu życia i ściśle wyrównanie glikemii, a także kontrola stężenia lipidów i dostosowywanie dawek leków w celu uzyskania stężeń docelowych mają istotne znaczenie w uzyskaniu dobrego efektu terapeutycznego. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 180–185)

Słowa kluczowe: dyslipidemia, hipercholesterolemia, leczenie hipolipemizujące, cukrzyca typu 2

ABSTRACT

In this paper we described the practical guidelines of diagnosis and treatment of diabetic dyslipidemia. The primary treatment goal is to decrease LDL-cholesterol concentration, however, normalization of the whole lipid profile is recommended. Life style modification, strict glycemic control, as well as serum lipids control and adjusting drugs dose to obtain goal levels is important in achieving good therapeutic effect. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 180–185)

Key words: dyslipidaemia, hypercholesterolemia, lipid-lowering treatment, type 2 diabetes

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424 83 31

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 5, 180–185
Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 16.10.2009 Przyjęto do druku: 29.10.2009

Wstęp

Dyslipidemia w cukrzycy typu 2 i zespole metabolicznym charakteryzuje się obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz apolipoproteiny A1, wzrostem stężenia triglicerydów i lipoprotein bogatych w triglicerydy, a także cholesterolu frakcji nie-HDL (*high-density lipoprotein*) oraz apolipoproteiny B (apo B). Te zmiany lipidowe stanowią główne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z cukrzycą. Ponadto u chorych na cukrzycę typu 2 obserwuje się wzrost stężenia poposiłkowych triglicerydów, zwiększenie liczby cząstek LDL (*low density lipoprotein*) oraz wzrost stężenia apolipoproteiny CIII. Do typowych zmian w profilu lipoprotein chorych z cukrzycą typu 2 należy zwiększenie stężenia małych, gęstych LDL, małych, gęstych HDL, pre- β 1 HDL, α 3 HDL [1].

U młodych osób z cukrzycą typu 1, przy słabej kontroli choroby, Guy i wsp. obserwowali podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji nie-HDL w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Natomiast podwyższone stężenie apo B i zwiększenie liczby małych, gęstych LDL w porównaniu z osobami bez cukrzycy występowało u tych młodych chorych na cukrzycę zarówno w grupie ze słabą, jak i dobrą kontrolą glikemii [2].

Cholesterol frakcji LDL jest silnie związany z miażdżycą i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Obliczono, że 10-procentowy wzrost stężenia cholesterolu tej frakcji powoduje wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o około 20%. Istnieją dane wskazujące, że mniejsze, gęstsze LDL są bardziej aterogenne niż większe, mniej gęste cząstki.

Ryzyko związane z cholesterolem frakcji LDL zwiększa się przy obecności innych czynników ryzy-

Tabela 1. Algorytm postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych w cukrzycy

1. Wykonanie badań w surowicy krwi stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów
2. Wykluczenie wtórnych przyczyn hiperlipidemii
3. Ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta i ustalenie docelowych stężeń lipidów
4. Wdrożenie modyfikacji stylu życia: dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu
5. Wdrożenie leczenia farmakologicznego
6. Monitorowanie skuteczności leczenia i działań niepożądanych

ka, takich jak: niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca i zespół metaboliczny [3, 4]. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l (39 mg/dl) w badaniach klinicznych ze statynami u chorych na cukrzycę wiązało się z 22-procentową redukcją zawałów serca lub zgonów wieńcowych, 25-procentowym zmniejszeniem konieczności wykonania rewaskularyzacji wieńcowej i redukcją o 21% liczby udarów, co wykazano na podstawie metaanalizy obejmującej 18 686 pacjentów, natomiast nie wpływało na częstość zgonów z powodów niekardiologicznych lub nowotworów. Na podstawie metaanalizy badań z zastosowaniem statyn u chorych na cukrzycę stwierdzono podobnie korzystne wyniki leczenia jak w populacji osób bez cukrzycy [5, 6].

Antyaterogenne działanie cholesterolu frakcji HDL obejmuje działanie przeciwzapalne, przeciwoksydacyjne, przeciw apoptozie, naczyniowo-rozkurczowe oraz poprawę funkcji śródbłonna. O istotnej roli cholesterolu frakcji HDL w aterogenezie świadczą wyniki badania *Treating to New Targets* (TNT). Analiza wyników tego badania wykazała, że nawet mimo obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl istnieje duże ryzyko choroby sercowo-naczyniowej związane z niskim stężeniem cholesterolu tej frakcji — różnica ryzyka między osobami z najniższego i najwyższego kwintyla stężenia cholesterolu frakcji HDL, po wystandaryzowaniu na płeć, wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), palenie tytoniu, ciśnienie skurczowe, glukozę, triglicerydy, cukrzycę, przebyty zawał, nadciśnienie tętnicze, wynosiła aż 39%, niezależnie od leczenia statynami [7, 8].

Hipertriglicerydemia charakteryzuje się nagromadzeniem remnantów chylomikronów i remnantów VLDL (*very low density lipoprotein*), które są aterogenne. Wiąże się z powstawaniem małych gęstych LDL, z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz zwiększoną krzepiwością. Rola hipertriglicerydemii jako niezależnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest niejednoznaczna, niemniej ostatnio opublikowano kilka prac, w których wykazano

istotnie związki hipertriglicerydemii z chorobami układu sercowo-naczyniowego [9, 10]. W badaniu osób z przedwczesną chorobą niedokrwienną serca zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe na 1000 mężczyzn w ciągu 8 lat zwiększała się 11-krotnie w zakresie stężeń triglicerydów 100–800 mg/dl [9, 10]. Hipertriglicerydemia rzędu 10–20 mmol/l wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

Dyslipidemia w cukrzycy zwiększa ryzyko powikłań makro- i mikronaczyniowych, co potwierdzono w dużych badaniach klinicznych, takich jak UKPDS, DCCT oraz EURODIAB IDDM *Complications Study*. W tym ostatnim badaniu wykazano także związek między powikłaniami mikronaczyniowymi a zaburzeniami lipidowymi. Celem leczenia jest więc prewencja rozwoju powikłań makro- i mikroangiopatii. Leczenie dyslipidemii zmniejsza ryzyko makroangiopatii. W badaniach z zastosowaniem statyn obniżających istotnie stężenie cholesterolu frakcji LDL, takich jak: 4S, HPS, CARE, CARDS, wykazano, że redukcja ryzyka wieńcowego wynosiła od kilkunastu do 50%. Natomiast zastosowanie fibratów u chorych na cukrzycę, jak wynika z metaanalizy 6 randomizowanych badań kontrolowanych placebo, obejmujących 11 590 pacjentów, wiązało się z redukcją ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które dotyczyło głównie zawałów serca niezakończonych zgonem, i wynosiło 21% [11]. Leczenie dyslipidemii za pomocą fibratów zmniejsza ryzyko mikroangiopatii [12]. W 2009 roku opublikowano analizę badania FIELD dotyczącą częstości dokonywania amputacji. Leczenie fenofibratem wiązało się z mniejszą częstością amputacji, zwłaszcza mniejszych, bez choroby dużych naczyń, prawdopodobnie w wyniku mechanizmów pozalipidowych, spośród których wymieniana się wpływ na różnicowanie keratinocytów, barierę naskórkową czy gojenie się ran [13].

Algorytm postępowania z pacjentem z zaburzeniami lipidowymi przedstawiono w tabeli 1 [14, 15]. Składa się ona z 6 etapów.

W pierwszym etapie wykonuje się badanie w surowicy krwi stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. Przygotowa-

Tabela 2. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego według Adult Treatment Panel III

Wiek: > 45 lat (M), > 55 lat (K)

Dodatni wywiad rodzinny przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca

[zawał lub nagły zgon < 55. rż. (M), < 65. rż. (K) — rodzice, krewni I linii]

Palenie tytoniu

Nadciśnienie tętnicze

Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (gdy cholesterol frakcji HDL > 60 mg/dl, odejmuje się 1 czynnik ryzyka)

Równoważne z chorobą niedokrwinną serca:

Choroba tętnic szyjnych

Choroba tętnic obwodowych

Tętniak aorty brzusznej

Cukrzyca

K — kobiety; M — mężczyźni

nie pacjenta do badania obejmuje pobieranie krwi na czczo, w wystandaryzowanej pozycji pobierania krwi, najlepiej co najmniej 3 tygodnie od infekcji, co ma znaczenie dla powtarzalności pomiarów.

Stężenie cholesterolu frakcji LDL zazwyczaj oblicza się ze wzoru Friedewalda (można go stosować, gdy stężenie triglicerydów < 350 mg/dl) lub oznacza bezpośrednio, gdy jest taka możliwość.

Obliczanie cholesterolu frakcji LDL według wzoru Friedewalda:

Cholesterol frakcji LDL [mmol/l] = cholesterol całkowity – cholesterol frakcji HDL – triglicerydy/2,
Cholesterol frakcji nie-HDL = cholesterol całkowity –
– cholesterol frakcji HDL

W drugim etapie należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii. W wywiadzie zwraca się uwagę na ocenę sposobu odżywiania (alkohol) oraz stosowanie leków, które mogą podwyższać stężenie lipidów (np. tiazydy, beta-blokery).

Ponadto należy oznaczyć w surowicy krwi stężenie parametrów służących ocenie funkcji wątroby, nerek i tarczycy, a także glikemię i wdrożyć odpowiednie leczenie w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników. Bardzo istotna jest ocena stopnia wyrównania glikemii: profil glikemii, hemoglobina glikowana, ponieważ ścisłe wyrównanie cukrzycy jest niezbędne dla osiągnięcia normalizacji parametrów lipidowych, zwłaszcza stężenia triglicerydów.

Ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta — trzeci etap — jest istotna w ustaleniu docelowych stężeń lipidów. W celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego należy przeprowadzić wywiad odnośnie do występowania u pacjenta chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedo-

krwienna serca, zawał serca, choroby naczyń mózgowych, choroby naczyń obwodowych w przeszłości), wywiad w kierunku palenia tytoniu, wywiad rodzinny u krewnych I linii dotyczący występowania zaburzeń lipidowych, chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Ponadto należy przeprowadzić pomiar ciśnienia tętniczego, masy ciała, wzrostu oraz sprawdzić u pacjenta obecność równoważników choroby niedokrwiennej serca, do których należy cukrzyca, a także obecność chorób naczyń obwodowych, szyjnych i tętniaka aorty brzusznej (tab. 2).

Ustalenia docelowych poziomów leczenia dyslipidemii w cukrzycy i wskazań do wdrożenia farmakoterapii dokonuje się na podstawie obecności chorób układu sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka. Preferowanym celem leczenia jest obniżenie/normalizacja stężenia cholesterolu frakcji LDL. Jednak według ostatnich rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), *American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), *European Society of Cardiology* (ESC) należy dążyć do normalizacji całego aterogennego profilu lipidowego: podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL, obniżenia stężenia triglicerydów, cholesterolu frakcji nie-HDL oraz, według ADA, obniżenia stężenia apo B, które ma być lepszym czynnikiem prognostycznym rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego niż stężenie cholesterolu frakcji LDL i frakcji nie-HDL [14]. U chorych na cukrzycę stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno być niższe niż 2,6 mmol/l, a u pacjentów z cukrzycą o bardzo wysokim ryzyku, z chorobami układu krążenia niższe niż 1,8 mmol/l (tab. 3).

Kolejny, czwarty, etap to wdrożenie modyfikacji stylu życia pacjenta, których powinno się przestrzegać również w trakcie leczenia farmakologicz-

Tabela 3. Docelowe wartości stężeń lipidów dla dorosłych chorych na cukrzycę (wg PTD)

Cholesterol całkowity	< 4,5 mmol/l (< 175 mg/dl)
Cholesterol frakcji LDL	< 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)
Apo B*	< 90 mg/dl
U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
Cholesterol frakcji LDL	
Apo B*	< 80 mg/dl
Cholesterol frakcji nie-HDL	< 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl)
Cholesterol frakcji HDL	> 1,0 mmol/l (> 40 mg/dl) (M), > 1,3 mmol/l (> 50 mg/dl) (K)
Triglicerydy	< 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl)

U osób leczonych, które nie mogą osiągnąć stężenia docelowego, stosując maksymalne tolerowane dawki statyn, alternatywnym celem leczenia jest redukcja cholesterolu frakcji LDL rzędu 30–40% stężenia początkowego; K — kobiety; M — mężczyźni; *według ADA 2009 [14]

Tabela 4. Terapia wpływająca na stężenie cholesterolu frakcji HDL

Terapia	Podwyższenie stężenia
Dieta, wysiłek	5–15%
Zaprzestanie palenia tytoniu	5%
Fibraty	5–20%
Kwas nikotynowy	15–30%
Glitazony	5–15%
Statyny	5–10%
Rimonabant	9%

nego. Obejmuje on leczenie dietetyczne, zwiększenie aktywności fizycznej, redukcję nadwagi i zaprzestanie palenia tytoniu. W diecie należy zalecić zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych < 10% całkowitego zapotrzebowania kalorycznego, cholesterolu < 300 mg/d., a przy wysokim stężeniu cholesterolu frakcji LDL ograniczenie cholesterolu < 200 mg/d. i zmniejszenie spożycia tłuszczów trans-nienasyconych. U osób z nadwagą zaleca się dietę niskokaloryczną. Istotne znaczenie w leczeniu dyslipidemii ma zwiększenie spożycia ryb do 2–3 razy w tygodniu, węglowodanów bogatych w błonnik, tłuszczów jednonienasyconych, a także suplementów diety zawierających beta-sitosterol lub estry sitostanolu.

W leczeniu dietetycznym hipertriglicydemii duże znaczenie mają: redukcja nadwagi, zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych, włączenie do diety tłuszczów omega-3 nienasyconych, redukcja spożycia węglowodanów, zmniejszenie spożycia alkoholu lub całkowite jego zaprzestanie (w cięższych przypadkach). W ciężkiej hipertriglicydemii wprowadza się znaczne ograniczenie tłuszczu w diecie < 10% zapotrzebowania kalorycznego (ryzyko ostrego zapalenia trzustki).

U chorych na cukrzycę zwiększenie aktywności fizycznej wiązało się ze zmniejszeniem umiarnie-

ści. Regularna aktywność fizyczna poprawia wrażliwość na insulinę, kontrolę glikemii i wywiera znaczący, korzystny wpływ na profil lipidów, łącznie ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu całkowitego, stosunku cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL/triglicerydy, nawet przy braku redukcji masy ciała. Zaleca się co najmniej 150 minut ćwiczeń fizycznych tygodniowo o umiarkowanej intensywności [15–17].

Piąty etap to wdrożenie leczenia farmakologicznego. Leki I rzutu stosowane w terapii dyslipidemii według zaleceń PTD obejmują statyny, obniżające przede wszystkim stężenie cholesterolu frakcji LDL, oraz fibraty zmniejszające stężenie triglicerydów i podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL. Leki II rzutu obniżające stężenie cholesterolu frakcji LDL to rezyny, które jednak stosuje się niechętnie ze względu na zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz podwyższanie stężenia triglicerydów, i ezetymib, jednak dane na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u chorych na cukrzycę są ograniczone. Kwas nikotynowy obniża stężenie triglicerydów i podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL, jednak w cukrzycy jego dawki według niektórych autorów powinno się ograniczyć do ≤ 2 g/d. ze względu na niekorzystny wpływ na glikemię. Preferowane są preparaty zawierające krótkodziałający kwas nikotynowy. Kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają także na obniżenie stężenia triglicerydów [15, 18–20]. W tabelach 4 i 5 przedstawiono leki stosowane w terapii niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL i hipertriglicydemii.

Leczenie farmakologiczne za pomocą statyn wdraża się u wszystkich pacjentów z cukrzycą i chorobami układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od początkowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, przy czym jego docelowe stężenie wynosi w tej grupie chorych 1,8 mmol/l. Ponadto statyny podaje się

Tabela 5. Farmakologiczne leczenie hipertriglicerydemii

Lek	Obniżenie stężenia triglicerydów	Dawka podtrzymująca
Fibraty	18–45%	Fenofibrat 145 mg/d. Gemfibrozil 600 mg 2 × d.
Kwas nikotynowy	17–35%	1500–2000 mg/d.
Statyny	5%	Różne preparaty
Kwasy tłuszczowe omega-3	25–30%	3,4–4,0 g EPA + DHA

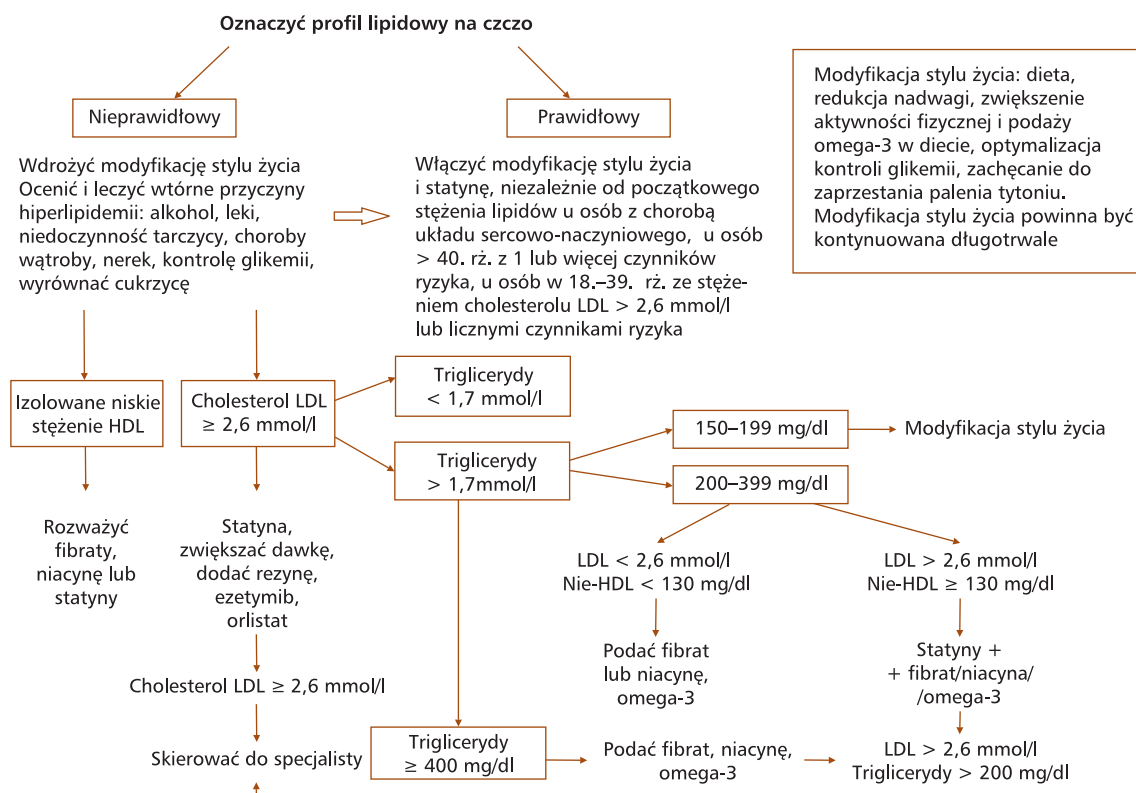
EPA (*eicosapentaenoic acid*) — kwas eikozapentaenowy; DHA (*docosahexaenoic acid*) — kwas dokozaheksaenowy

pacjentom powyżej 40. roku życia, bez chorób układu sercowo-naczyniowego, ale z więcej niż 1 czynnikiem ryzyka.

U młodszych osób (18–39 lat), bez chorób układu sercowo-naczyniowego, ale ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 2,6 mmol/l (100 mg/dl) lub ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, związanym z obecnością innych czynników ryzyka, takich jak: nefropatia, retinopatia, nieprawidłowa kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania chorób naczyń, długi czas trwania cukrzycy, również wdraża się leczenie statynami. Jeżeli nie uda się osiągnąć docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, zwiększa się dawkę statyn,

a w przypadku współistniejącego podwyższonego stężenia triglicerydów — dodaje do leczenia fibraty. W przypadku braku osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL do statyn można dodać ezetymib, kwas nikotynowy lub fibrat. Sugierowany algorytm leczenia dyslipidemii na podstawie algorytmu przedstawiono na rycinie 1.

Wiele kontrowersji wzbudza stężenie triglicerydów, powyżej którego należy stosować leczenie skojarzone statynami i fibratami lub statynami i kwasem nikotynowym. Według PTD u chorych na cukrzycę ze stężeniem triglicerydów > 2 mmol/l (177 mg/dl) po osiągnięciu celu terapeutycznego obniżenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą statyn należy rozważyć terapię skojarzoną z fibratem lub



Rycina 1. Algorytm leczenia dyslipidemii w cukrzycy według Texas Diabetes Council 2008 (zmodyfikowany)

kwasem nikotynowym. Jeżeli nie osiągnięto docelowych stężeń triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL z użyciem maksymalnych tolerowanych dawek statyn, można rozważyć połączenie statyn z innymi lekami, ale brakuje długotrwałych badań kontrolowanych, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia.

Szóstym etapem jest kontrola i monitorowanie stężenia lipidów. Lipidogram na czczo należy oznaczać w momencie rozpoznania cukrzycy, a następnie co 8–12 tygodni od rozpoczęcia terapii do normalizacji wyników. Lipidogram kontroluje się raz w roku, jeśli w trakcie leczenia stężenie lipidów mieści się w pożądanych granicach, i co 2 lata u osób z małym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Po wdrożeniu terapii obowiązuje kontrola transaminaz co 4–6 tygodni i odstawienie leczenia, gdy ich wartości 3-krotnie przekroczą górną granicę normy. Przy terapii skojarzonej statynami i fibratami obserwuje się wzrost transaminaz u 0,5–2% leczonych. Do rzadkich powikłań leczenia skojarzonego należą miopatia, zapalenie mięśni/rabdomioliza, która w badaniach laboratoryjnych odzwierciedla się wzrostem stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatin phosphokinase*). Po kontroli CPK należy odstawić leki, gdy jej wartość 10-krotnie przekracza górną granicę normy.

Przeciwwskazania do stosowania leków hipolipemicznych to ciąża i okres karmienia, ciężkie uszkodzenie wątroby lub nerek oraz kamica żółciowa w przypadku fibratów. Nie powinno się stosować leków obniżających stężenie lipidów u kobiet w wieku rozrodczym bez jednoczesnego stosowania antykoncepcji.

PIŚMIENNICTWO

- Fruchart J.C., Sacks F.M., Hermans M.P. i wsp. Residual risk reduction initiative (R3I). The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 319–335.
- Guy J., Ogden L., Wadwa R.P. i wsp. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420.
- Wood D., De Backer G., Faergeman O. i wsp. dla Joint European Committee. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
- Durrington P., Sniderman A. (red.). Fast facts — hyperlipidaemia. Wyd. 3. Health Press Ltd, Oxford 2002; 7–12.
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. i wsp. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- Assmann G., Nofer J.R. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Ann. Rev. Med.* 2003; 54: 321–341.
- Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. i wsp. Treating to new targets investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301–1310.
- Hopkins P.N., Wu L.L., Hunt S.C., Brinton E.A. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1003–1012.
- Jeppesen J. Triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of ischemic heart disease: a view from the Copenhagen Male Study. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2003; 1: 33–53.
- Saha S.A., Arora R.R. Fibrates in the prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus — a pooled meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2009 (art. w druku).
- The FIELD Investigators. Effect of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (The FIELD Study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- Rajamani K., Colman P.G., Li L.P. i wsp., FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1780–1788.
- Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (supl. 1): S13–S61.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2009; 10 (supl. A).
- Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D. i wsp. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1483–1492.
- Kodama S., Tanaka S., Saito K. i wsp. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 999–1008.
- Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1009–1017.
- Jacobson T.A. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 1981S–1990S.
- Chapman M.J., Assmann G., Fruchart J.C., Shepherd J., Sirtori C. European Consensus Panel on HDL-C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid — a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1253–1268.